

学位授与番号	医博甲第1404号
学位授与年月日	平成12年1月31日
氏名	金 侑 祿
学位論文題目	Transformation of Madin-Darby canine kidney (MDCK) epithelial cells by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) induces expression of Ets1 and invasive growth
論文審査委員	主 査 教 授 村 上 清 史 副 査 教 授 原 田 文 夫 教 授 山 本 健 一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

EB ウイルス Latent membrane protein 1 (LMP1) はB細胞の不活化および細胞癌化に必須である。上咽頭癌に代表される LMP1 発現の認められるⅡ型及びⅢ型の EB ウイルス潜伏感染腫瘍は臨床的に浸潤性が高いと報告されていることから、LMP1 は細胞浸潤にも影響を与えることが予想された。本研究では LMP1 によりトランスフォームされた上皮細胞の浸潤性に関与する遺伝子を検索することを目的に LMP1 でトランスフォームしたイヌ腎尿管上皮由来 MDCK (LMP1-MDCK) を樹立し検討を行った。

1. 親株 MDCK が上皮細胞に特徴的な敷石状の形態を示しながら増殖するのに対して、LMP1-MDCK細胞は細胞間接着を喪失した紡錘状の形態に変化し、さらに細胞運動性が著しく亢進していた。
2. MDCK 細胞はコラーゲンゲル3次元培養で凝集塊を形成して増殖し、肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor, HGF) 存在下では枝別れした管腔を形成するのに対して LMP1-MDCK 細胞は HGF 非存在下で管腔を形成した。
3. LMP1 によるトランスフォメーションにともない発現が亢進する遺伝子を Differential Display 法およびノーザンプロット法にて検索したところ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), urokinase type plasminogen activator (uPA) および転写因子 ets1 遺伝子が検出された。
4. Dominant Negative型の Ets1を LMP1-MDCK細胞に発現させたところ uPAの発現と細胞運動性が低下した。
5. LMP1 のC末端活性化領域1 (carboxy-terminal activating region 1, CTAR1) を欠失した変異体は形態変化、運動性、uPA 発現を誘導しなかったが、CTAR2 領域の欠失変異体は野生型 LMP1 と同様の細胞形態の変化を引き起こした。
6. 実際の上咽頭癌組織においても LMP1 と Ets1 の発現が免疫染色法により確認された。

以上のことから EB ウイルス感染により発現する LMP1 が Ets1 の発現を誘導すること、その結果として uPA 発現、細胞運動性が亢進し、感染細胞の浸潤活性が増強されるものと推測された。

以上、本論文は EB ウイルス関連腫瘍の高浸潤活性の機構を分子レベルで解明したものであり、腫瘍ウイルス学に貢献する価値ある論文と評価された。